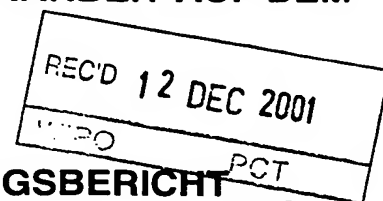


# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



14 T



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 401172GA	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02924	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 31/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/31		
Anmelder NIEDERWEIS, Michael et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  22/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  10.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kalsner, I  Tel. Nr. +49 89 2399 8708 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-18                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-41                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/6-6/6                      ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

1-9, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

#### **IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist
- ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☒ alle Teile.
- ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	6, 7, 10-15, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 30, 31, 33-41
	Nein: Ansprüche	1-5, 8, 9, 16, 19, 20, 23, 26-29, 32
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	18, 24, 25, 30, 31, 33-41
	Nein: Ansprüche	6, 7, 10-15, 17, 21, 22
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-41
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**

**Zu Abschnitt IV: Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

Eine internationale Anmeldung darf sich nur auf eine einzige Erfindung, oder auf eine Gruppe von Erfindungen beziehen, die so zusammenhängen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen.

Das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach Regel 13.1 PCT ist nur erfüllt, wenn zwischen den Erfindungen ein technischer Zusammenhang besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt. Unter dem Begriff "besondere technische Merkmale" sind diejenigen technischen Merkmale zu verstehen, die einen Beitrag jeder beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik bestimmen.

Die vorliegende Anmeldung bezieht sich im wesentlichen auf drei Porine von Mykobakterium smegmatis, die durch ihre Aminosäure und Nukleinsäuresequenzen (SEQ ID NO: 1-3, 6-9) definiert sind, sowie auf Verfahren zur Herstellung dieser Porine.

Das erkennbare gemeinsame Merkmal/Konzept der vorliegenden Anmeldung kann darin gesehen werden, daß die beanspruchten Porine alle aus M. smegmatis isoliert wurden.

Porine aus Mykobakterien sind jedoch im Stand der Technik beschrieben (Mukhopadhyay et al., 1997; Senaratne et al., 1998; Trias et al., 1992). Besonders hervorzuheben ist die Veröffentlichung von Mukhopadhyay et al., die ein Porin aus M. smegmatis beschreibt. Das oben genannte Merkmal/Konzept kann daher nicht als besonderes technisches Merkmal im Sinne von Regel 13(2) PCT angesehen werden, das einen Beitrag jeder beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik leistet.

In der vorliegenden internationalen Anmeldung sind daher die folgenden 3 Erfindungen enthalten:

Erfindung 1: Ansprüche 1-32 und 36-38 teilweise, insofern sie sich auf MspA

beziehen, Ansprüche 33 und 39-42 komplett

Erfindung 2: Ansprüche 1-32 und 36-38 insofern sie sich auf MspC beziehen,  
Anspruch 34 komplett

Erfindung 3: Ansprüche 1-32 und 36-38 insofern sie sich auf MspD beziehen,  
Anspruch 35 komplett

Da die Prüfung der Anmeldung in der eingereichten Fassung jedoch ohne unzumutbaren Aufwand durchzuführen ist, hat die internationale Prüfungsbehörde beschlossen, entsprechend der Regel 68.1 PCT von einer Aufforderung zur Bezahlung zusätzlicher Prüfungsgebühren bzw. zur Einschränkung der Ansprüche abzusehen.

**Zu Abschnitt V: Begründete Feststellung hinsichtlich Neuheit,  
erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

**1) Dokumente**

D1...Senaratne et al. (1998) J. Bacteriology 180: 3541-3547

D2...Mukhopadhyay et al. (1997) J. Bacteriology 179: 6205-6207

D3...Trias et al. (1992) Science 258: 1479-1481

**2) Neuheit**

2.1) Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf kanalbildende Proteine von Mykobakterien, sowie auf ein Verfahren zu deren Herstellung und Isolierung.

D1 beschreibt die Isolierung eines in Gram-positiven Bakterien (Mykobakterium tuberculosis) vorkommenden kanalbildenden Proteins sowie dessen rekombinanter Herstellung in Escherichia coli.

Der Anmelder argumentiert, daß D1 die Aufreinigung des Proteins bei Raumtemperatur (und nicht bei Temperaturen von mehr als 50°C) beschreibt, und daher Anspruch 1 gegenüber D1 neu sei.

**Anspruch 1** bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines in Gram-positiven Bakterien vorkommenden kanalbildenden Proteins, wobei das kanalbildende Protein [entweder] durch heterologe Überexpression oder [alternativ] durch Aufreinigung aus Mykobakterien bei einer Extraktionstemperatur von mehr als 50°C gewonnen wird. Anspruch 1 definiert also das Verfahren nicht zwingend durch die höhere Extraktionstemperatur. Es ist zu beachten, daß dieselbe Formulierung auch in der Beschreibung auf S. 3 gewählt wurde.

**Ansprüche 1-5, 8, 9, 16, 19, 20, 23, 26-29 und 32** können daher im Hinblick auf D1 nicht als neu im Sinne von Art. 33(2) PCT anerkannt werden (siehe auch Abschnitt VIII).

2.2) **Ansprüche 17, 18, 21, 22, 24 und 25**, die sich auf besondere Ausführungsarten des Verfahrens der vorhergehenden Ansprüche beziehen, sowie die **Ansprüche 6, 7 und 10-15**, die das Verfahren durch spezifische, durch die Nukleinsäure- oder Aminosäuresequenzen definierte, Porine von *M. smegmatis* definieren, entsprechen den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.

2.3) Porine MspA, MspC und MspD mit den Sequenzen von SEQ ID NO: 1-9 sind im vorliegenden Stand der Technik nicht beschrieben. **Ansprüche 30, 31, 33-39** entsprechen daher den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT.

### **3) Erfinderische Tätigkeit**

**Ansprüche 6, 7, 10-15, 17, 21 und 22** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT, da die Ansprüche keine speziellen Merkmale enthalten, die die Gegenstände der Ansprüche, auf die sie sich beziehen erfinderisch machen würde.

**Anspruch 18**, der das beanspruchte Verfahren durch eine Extraktionstemperatur von 80-110°C näher definiert, und **Ansprüche 24 und 25**, die ebenfalls weitere Ausführungsarten des beanspruchten Verfahrens definieren, sind im Stand der Technik nicht nahegelegt und entsprechen somit den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT.

**Ansprüche 30, 31 und 33-41**, die sich auf spezifische durch Nukleotid- und Aminosäuresequenzen definierte Porine aus *M. smegmatis* beziehen, entsprechen den Erfordernissen von Art. 33(3) PCT.

**Zu Abschnitt VIII: Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

**Ansprüche 7, 30 und 31** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 6 PCT, da MspA, MspC und MspD willkürliche Bezeichnungen sind, die für den Fachmann bedeutungslos und somit unklar sind.

**Ansprüche 40 und 41** beziehen sich auf einen Plasmidvektor, der ebenfalls nur durch eine laborinterne willkürliche Bezeichnung definiert ist. Darüber hinaus ist aus der Anmeldung nicht ersichtlich, daß der Vektor entsprechend Regel 13<sup>bis</sup> PCT in einer anerkannten Institution hinterlegt wurde. **Ansprüche 40 und 41** entsprechen daher nicht den Art. 5 und 6 PCT.

**Ansprüche 26-31** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 6 PCT, da die kanalbildenden Protein nicht durch technische (=strukturelle), sondern lediglich durch funktionelle Merkmale definiert sind.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/070099

Applicant's or agent's file reference	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/02924	International filing date (day month year) 28 August 2000 (28.08.00)	Priority date (day month year) 31 August 1999 (31.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/31		
Applicant NIEDERWEIS, Michael		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 22 March 2001 (22.03.01)	Date of completion of this report 10 December 2001 (10.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02924

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-18 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-41 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/6-6/6 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02924

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

**See supplemental sheet**

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: **BOX IV.3****Lack of unity of the invention**

An international application may concern only a single invention or a group of inventions that are so linked as to form a single general inventive concept.

The requirement for unity of invention of PCT Rule 13.1 is only satisfied if there is a technical relationship between the inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. "Special technical features" are those technical features which determine the contribution of each claimed invention as a whole to the prior art.

The present application essentially concerns three porins from *Mycobacterium smegmatis* defined by their amino acids and nucleic acid sequences (SEQ ID NO: 1-3, 6-9) and methods for producing these porins.

The common feature or concept that can be recognised in the present application is the fact that all the claimed porins were isolated from *M. smegmatis*.

However, the prior art describes porins from mycobacteria (Mukhopadhyay et al., 1997; Senaratne et al., 1998; Trias et al., 1992). The publication by Mukhopadhyay et al., which describes a porin from *M. smegmatis*, is particularly relevant. Consequently, the above-mentioned feature or concept cannot be regarded as a special technical feature that defines a contribution of each claimed invention as a whole to the prior art, within the

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: **BOX IV.3**

meaning of PCT Rule 13(2).

Consequently, the present international application contains the following three inventions:

Invention 1: Claims 1-32 and 36-38, in part, insofar as they concern MspA; Claims 33 and 39-42 in their totality.

Invention 2: Claims 1-32 and 36-38, insofar as they concern MspC; Claim 34 in its totality.

Invention 3: Claims 1-32 and 36-38, insofar as they concern MspD; Claim 35 in its entirety.

However, since the application as filed can be examined without undue effort, the International Preliminary Examining Authority has chosen not to invite the applicant to restrict the claims or to pay additional fees, in accordance with PCT Rule 68.1.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	6, 7, 10-15, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 30, 31, 33-41	YES
	Claims	1-5, 8, 9, 16, 19, 20, 23, 26-29, 32	NO
Inventive step (IS)	Claims	18, 24, 25, 30, 31, 33-41	YES
	Claims	6, 7, 10-15, 17, 21, 22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-41	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Citations**

D1: Senaratne et al. (1998), J. Bacteriology 180: 3541-3547

D2: Mukhopadhyay et al. (1997), J. Bacteriology 179: 6205-6207

D3: Trias et al. (1992), Science 258: 1479-1481.

**2. Novelty**

2.1 The present application concerns channel-forming proteins of mycobacteria and a method for producing and isolating the same.

D1 describes the isolation of a channel-forming protein that occurs in gram-positive bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) and its recombinant production in *Escherichia coli*.

The applicant argues that D1 describes the purification of the protein at room temperature (and not at temperatures above 50°C) and that therefore Claim 1 would be novel over D1.

**Claim 1** concerns a method for producing a channel-forming protein that occurs in gram-positive bacteria, (either) by heterologous overexpression or (alternatively) by purification from mycobacteria at an extraction temperature above 50°C. Claim 1 thus does not necessarily define the method by the higher extraction temperature. It should be noted that the same wording was also chosen on page 3 of the description.

**Claims 1-5, 8, 9, 16, 19, 20, 23, 26-29 and 32** therefore cannot be considered novel over D1 (PCT Article 33(2)) (see also Box VIII).

2.2 **Claims 17, 18, 21, 22, 24 and 25**, which concern particular embodiments of the method in the preceding claims, and **Claims 6, 7 and 10-15**, which define the method by specific *M. smegmatis* porins defined in terms of their nucleic acid or amino acid sequences, meet the requirements of PCT Article 33(2).

2.3 The available prior art does not describe the porins MspA, MspC and MspD having the sequences of SEQ ID NO: 1-9. **Claims 30, 31 and 33-39** therefore meet the requirements of PCT Article 33(2).

### 3. Inventive step

**Claims 6, 7, 10-15, 17, 21 and 22** do not meet the requirements of PCT Article 33(3) because they do not contain any special features which would render inventive the subjects of the claims to which they refer.

**Claim 18**, which specifies the claimed method by indicating an extraction temperature of 80-110°C, and **Claims 24 and 25**, which likewise define further embodiments of the claimed method, are not suggested by the prior art and therefore meet the requirements of PCT Article 33(3).

**Claims 30, 31 and 33-41**, which concern specific *M. smegmatis* porins defined in terms of their nucleotide and amino acid sequences, meet the requirements of PCT Article 33(3).



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**Claims 7, 30 and 31** do not meet the requirements of PCT Article 6 because MspA, MspC and MspD are arbitrary designations which are meaningless and hence unclear for a person skilled in the art.

**Claims 40 and 41** concern a plasmid vector which is likewise defined only by a laboratory-specific arbitrary designation. Moreover, the application does not indicate whether the vector has been deposited in a recognised institution, as required by PCT Rule 13<sup>bis</sup>. **Claims 40 and 41** therefore do not comply with PCT Articles 5 and 6.

**Claims 26-31** do not meet the requirements of PCT Article 6 because the channel-forming proteins are defined only by functional features rather than by technical (structural) features.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 13 June 2001 (13.06.01)	
International application No. PCT/DE00/02924	Applicant's or agent's file reference
International filing date (day/month/year) 28 August 2000 (28.08.00)	Priority date (day/month/year) 31 August 1999 (31.08.99)
Applicant NIEDERWEIS, Michael et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 22 March 2001 (22.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Antonia Muller Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NIEDERWEIS, Michael  
Killinger Strasse 108  
91056 Erlangen  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 10 septembre 2001 (10.09.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference	
International application No. PCT/DE00/02924	International filing date (day/month/year) 28 août 2000 (28.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input checked="" type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address GASSNER, Wolfgang Nägelsbachstrasse 49A 91052 Erlangen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality	<input type="checkbox"/> the residence	
Name and Address SEE OBSERVATIONS BELOW.	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The agent identified in Box 1 has resigned the representation. All future correspondence should be sent to the address indicated in the addressee box above.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input checked="" type="checkbox"/> other: GASSNER, Wolfgang	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Diana NISSEN
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHMERT & BOEHMERT  
Pettenkoferstrasse 20-22  
80336 München  
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)  
01 octobre 2001 (01.10.01)

Applicant's or agent's file reference

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/DE00/02924International filing date (day/month/year)  
28 août 2000 (28.08.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☐

the applicant

☐

the inventor

☒

the agent

☐

the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒

the person

☐

the name

☐

the address

☐

the nationality

☐

the residence

Name and Address

BOEHMERT & BOEHMERT  
Pettenkoferstrasse 20-22  
80336 München  
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

+49 89 559680

Facsimile No.

+49 89 347010

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

A new agent has been appointed.

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☐

the International Searching Authority

☒

the International Preliminary Examining Authority

☐

the designated Offices concerned

☒

the elected Offices concerned

☐

other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Ellen MOYSE

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AM DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen  PCT/DE 00/ 02924	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  28/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  31/08/1999
Anmelder  NIEDERWEIS, Michael et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C12N15/31 C07K14/35

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOTECHNOLOGY AB

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>TRIAS JOAQUIM ET AL: "Porins in the cell wall of mycobacteria." SCIENCE (WASHINGTON D C), Bd. 258, Nr. 5087, 1992, Seiten 1479-1481, XP002159352 ISSN: 0036-8075</p>	<p>1,2,4-6, 8,9,16, 17,26-29</p>
Y	<p>das ganze Dokument</p>	<p>19,20</p>
X	<p>MUKHOPADHYAY SANJAY ET AL: "Characterization of a porin from Mycobacterium smegmatis." JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Bd. 179, Nr. 19, 1997, Seiten 6205-6207, XP000979544 ISSN: 0021-9193 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	<p>1-6,8,9, 16,17, 26-29</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gurdjian, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SENARATNE RYAN H ET AL: "Expression of a gene for a porin-like protein of the OmpA family from Mycobacterium tuberculosis H37Rv."</p> <p>JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Bd. 180, Nr. 14, Juli 1998 (1998-07), Seiten 3541-3547, XP000979245 ISSN: 0021-9193 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 3543, linke Spalte, Absatz 5; Abbildung 1</p> <p>---</p>	1,2,4-6, 8,9,16, 17,26-29
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOFFNER, S. E. ET AL: "Improved extraction of mycobacterial ATP" retrieved from DIALOG Database accession no. 125:52837 HCA XP002159558 Zusammenfassung &amp; MICROBIOLOGY AND TUMOR BIOLOGY CENTER, KAROLINSKA INSTITUTE, STOCKHOLM, SWED.,</p> <p>---</p>	19,20
Y	<p>EP 0 655 505 A (BECTON DICKINSON CO) 31. Mai 1995 (1995-05-31) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	19,20
A	<p>WO 99 32634 A (TAN PAUL ;WATSON JAMES (NZ); GENESIS RES &amp; DEV CORP LTD (NZ); PRES) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Zusammenfassung; Anspruch 3; Abbildungen SEQ.ID.64,155,156</p> <p>---</p>	1,2,4-6, 8,9,16, 27-29
P,X	<p>NIEDERWEIS MICHAEL ET AL: "Cloning of the mspA gene encoding a porin from Mycobacterium smegmatis."</p> <p>MOLECULAR MICROBIOLOGY, Bd. 33, Nr. 5, September 1999 (1999-09), Seiten 933-945, XP000979299 ISSN: 0950-382X das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-31
T	<p>HEINZ CHRISTIAN ET AL: "Selective extraction and purification of a mycobacterial outer membrane protein."</p> <p>ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, Bd. 285, Nr. 1, 1. Oktober 2000 (2000-10-01), Seiten 113-120, XP000979243 ISSN: 0003-2697 das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-31

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

DE 00/02924

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0655505	A	31-05-1995	AU 682538 B	09-10-1997
			AU 7760094 A	25-05-1995
			BR 9404447 A	11-07-1995
			CA 2135271 A, C	17-05-1995
			DE 69423574 D	27-04-2000
			DE 69423574 T	14-12-2000
			JP 2709273 B	04-02-1998
			JP 7250674 A	03-10-1995
			US 5766852 A	16-06-1998
			US 5856145 A	05-01-1999
<hr/>				
WO 9932634	A	01-07-1999	US 5985287 A	16-11-1999
			US 5968524 A	19-10-1999
			US 6160093 A	12-12-2000
			AU 1893699 A	12-07-1999
			BR 9814432 A	10-10-2000
			EP 1044273 A	18-10-2000
			NO 20003261 A	22-08-2000
<hr/>				